

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

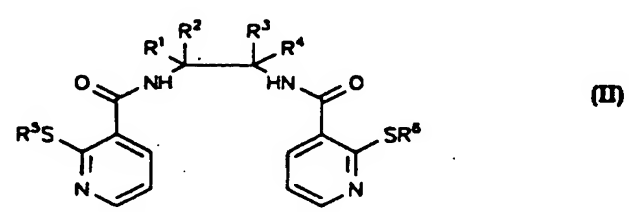
AL



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 51/04, 51/08</b>		<b>A2</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/10853</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>27. März 1997 (27.03.97)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE96/01824</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, HU, JP, KR, NO, NZ, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>19. September 1996 (19.09.96)</b>			
(30) Prioritätsdaten: <b>195 36 783.9      21. September 1995 (21.09.95)    DE</b>		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): INSTI- TUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN [DE/DE]; Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DINKELBORG, Ludger [DE/DE]; Emdenzeile 5, D-13585 Berlin (DE). HILGER, Christoph, Stephan [DE/DE]; Ostenderstrasse 3a, D-13353 Berlin (DE). KRAMP, Wolfgang [DE/DE]; Damwildsteig 41a, D-13503 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd [DE/DE]; Gollantzstrasse 132, D-13465 Berlin (DE).			
(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D- 14129 Berlin (DE).			

(54) Title: **N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-TYPE BI-FUNCTIONAL NICOTINAMIDE CHELATING AGENTS FOR RADIOACTIVE ISOTOPES**  
(54) Bezeichnung: **BIFUNKTIONELLE NICOTINAMID-CHELATBILDNER VOM TYP N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> FÜR RADIOAKTIVE ISOTOPE**



**(57) Abstract**

The invention pertains to novel compounds of general formula (I) in which M stands for a radioisotope of Tc or Re, L stands for a ligand of general formula (II) in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> can have different meanings and stand for groups which are suitable both for the coordinate bonding of metal ions and for coupling to selectively self-concentrating compounds. The novel compounds are used to form complexes of technetium and rhenium and are used in medical diagnostics and therapy.

**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I) M - L, worin M für ein Radioisotop von Tc oder Re und L für einen Liganden der allgemeinen Formel (II) steht, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unterschiedliche Bedeutung haben können und für Gruppen stehen, die einerseits für die koordinative Bindung von Metallionen, andererseits für die Kopplung an sich selektiv anreichernde Verbindungen geeignet sind. Die neuen Verbindung dienen zur Komplexierung von Technetium und Rhenium und werden in der medizinischen Diagnostik und Therapie eingesetzt.

**Bifunktionelle Nicotinamid-Chelatbildner  
vom Typ N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> für radioaktive Isotope**

Die Erfindung betrifft neue, Nicotinamide enthaltende  
5 Chelatbildner, diese Verbindungen enthaltende  
pharmazeutische Mittel, ihre Verwendung in der  
Radiodiagnostik und Radiotherapie, Verfahren zur  
Herstellung dieser Verbindungen und Mittel, sowie  
10 Konjugate dieser Verbindungen mit sich in erkranktem  
Gewebe selektiv anreichernden Substanzen, insbesondere  
Peptiden.

Die Anwendung von Radiopharmaka für diagnostische und  
therapeutische Zwecke ist seit langem im Bereich der  
15 biologischen und medizinischen Forschung bekannt.  
Insbesondere werden Radiopharmaka dazu benutzt, um  
bestimmte Strukturen wie beispielsweise das Skelett,  
Organe oder Gewebe, darzustellen. Die diagnostische  
Anwendung setzt den Gebrauch solcher radioaktiver Mittel  
20 voraus, die sich nach Applikation spezifisch in solchen  
Strukturen im Patienten anreichern, die untersucht werden  
sollen. Diese sich lokal anreichernden radioaktiven  
Mittel können dann mittels geeigneter Detektoren, wie  
beispielsweise Szintillations-Kameras oder anderer  
25 geeigneter Aufnahmeverfahren, aufgespürt, geplottet oder  
szintigraphiert werden. Die Verteilung und relative  
Intensität des detektierten radioaktiven Mittels  
kennzeichnet den Ort einer Struktur, in dem sich das  
radioaktive Mittel befindet und kann die Anwesenheit von  
30 Anomalien in Struktur und Funktion, pathologische  
Veränderungen etc. darstellen. In ähnlicher Weise können  
Radiopharmaka als therapeutische Mittel angewendet  
werden, um bestimmte krankhafte Gewebe oder Bereiche zu  
bestrahlen. Solche Behandlung erfordert die Herstellung  
35 radioaktiver therapeutischer Mittel, die sich in  
bestimmten Strukturen, Geweben oder Organen anreichern.

Durch Anreicherung dieser Mittel wird die therapeutische Strahlung direkt an das pathologische Gewebe herangetragen.

- 5 Die Anwendung von sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Radiopharmaka setzt radioaktiv markierbare Verbindungen voraus. Im Falle metallischer Radionuklide kann das Metall in freier Form als ein Ion oder in Form eines Metallkomplexes mit einem oder  
10 mehreren Liganden vorliegen. Beispiele für metallische Radionuklide, die Komplexe bilden können, sind Technetium-99m und die verschiedenen Rheniumisotope. Das erste wird in der Diagnostik und das zweite in der Therapie verwendet. Die Radiopharmaka enthalten geeignete  
15 Träger und Zusatzstoffe, die eine Injektion, Inhalation oder Ingestion durch den Patienten erlauben, ebenso wie physiologische Puffer, Salze etc.

- Das für nuklearmedizinische Fragestellungen am häufigsten verwendete Radionuklid ist Technetium-99m, das sich  
20 aufgrund seiner günstigen physikalischen Eigenschaften (keine Korpuskularstrahlung, 6 h physikalische Halbwertszeit, 140 KeV gamma-Strahlung) und der daraus resultierenden geringen Strahlenbelastung besonders gut  
25 als Radioisotop für die in vivo-Diagnostik eignet. Technetium-99m läßt sich problemlos aus Nuklidgeneratoren als Pertechnetat gewinnen und ist in dieser Form direkt für die Herstellung von Kits für den klinischen Routinebedarf zu verwenden.

- 30 Die Herstellung von Radiopharmaka erfordert zunächst die Synthese eines geeigneten Liganden. Anschließend wird separat der Komplex mit dem Radionuklid dargestellt (Markierung). Der hergestellte Ligand, stets in Form  
35 eines lyophilisierten Kits wird dazu mit einer das Radionuklid enthaltenden Lösung unter

Komplexbildungsbedingungen umgesetzt. Ist beispielsweise die Herstellung eines Technetium-99m Radiopharmakons gewünscht, so wird der hergestellte Ligand unter Zusatz eines geeigneten Reduktionsmittels mit einer  
5     Pertechnetat-Lösung versetzt und unter geeigneten Reaktionsbedingungen der entsprechende Technetium-Komplex hergestellt. Diese Komplexe werden dann dem Patienten in geeigneter Weise durch Injektion, Inhalation oder Ingestion verabreicht.

10

Die das Radionuklid enthaltenden Lösungen können, wie im Falle von Technetium-99m, aus einem erhältlichen Mo-99/Tc-99m Nuklid-Generator gewonnen werden, oder von einem Hersteller, wie im Falle von Rhenium-186, bezogen  
15     werden. Die Komplexbildungsreaktion wird unter geeigneten Temperaturen (z.B. 20°-100°C) innerhalb weniger Minuten bis mehreren Stunden durchgeführt. Um eine vollständige Komplexbildung zu gewährleisten, ist ein großer Überschuß mehr als 100-facher Überschuß zum Metall-Radionuklid) des  
20     hergestellten Liganden und eine ausreichende Menge an Reduktionsmittel für eine vollständige Reduktion des eingesetzten Radionuklids erforderlich.

25

Radiopharmazeutische Mittel werden durch Kombination des Radionuklid-Komplexes, in einer für die diagnostische oder therapeutische Anwendung ausreichenden Menge, mit pharmakologisch akzeptablen radiologischen Trägerstoffen hergestellt. Dieser radiologische Trägerstoff sollte günstige Eigenschaften für die Applikation des

30

radiopharmazeutischen Mittels in Form einer Injektion, Inhalation oder Ingestion aufweisen. Beispiele solcher Trägerstoffe sind HSA, wäßrige Pufferlösungen, z.B. Tris-(hydroxymethyl)aminoethane (bzw. deren Salze), Phosphat, Citrat, Bicarbonat usw., steriles Wasser, physiologische  
35     Kochsalzlösung, isotonische Chlorid- oder Dicarbonat-

Ionenlösungen oder normale Plasma-Ionen wie  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{K}^{+}$  und  $\text{Mg}^{2+}$ .

- 5 Da Technetium in einer Reihe von Oxidationsstufen (+7 bis -1) vorliegen kann, ist es häufig erforderlich, daß radiopharmazeutische Mittel zusätzliche Mittel enthalten, die als Stabilisatoren bekannt sind. Diese halten das Radionuklid in einer stabilen Form, bis es mit dem Liganden reagiert hat. Diese Stabilisatoren können
- 10 Mittel, die als Transfer- oder Hilfsliganden bekannt sind, beinhalten, die besonders nützlich dazu sind, das Metall in einer wohl definierten Oxidationsstufe zu stabilisieren und zu komplexieren, bis der Zielligand über einen Ligandenaustausch das Metall komplexiert.
- 15 Beispiele dieser Art von Hilfsliganden sind (einschließlich deren Salze) Gluconheptonsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder andere gebräuchliche Liganden, wie später genauer ausgeführt ist.
- 20 Standardmäßig werden radionuklidhaltige Radiopharmazeutika dargestellt, indem zunächst der Ligand synthetisiert und anschließend mit dem Metall-Radionuklid in geeigneter Weise umgesetzt wird, um einen entsprechenden Komplex zu bilden, in dem notwendigerweise
- 25 der Ligand nach Komplexierung unverändert, mit Ausnahme der Abspaltung eventuell vorhandener Schutzgruppen oder Wasserstoffionen, vorliegen muß. Die Entfernung dieser Gruppen erleichtert die Koordination des Liganden am Metallion und führt so zu einer raschen Komplexierung.
- 30 Zur Bildung von Technetium-99m-Komplexen wird Pertechnetat zunächst aus einem Nuklidgenerator gewonnen und durch Verwendung geeigneter Reduktionsmittel (z.B.  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$  etc.) in eine niedrigere Oxidationsstufe
- 35 überführt, die anschließend durch einen geeigneten Chelator stabilisiert wird. Da Technetium in einer Reihe

von Oxidationsstufen (+7 bis -1) vorliegen kann, die die pharmakologischen Eigenschaften durch Veränderungen der Ladungen eines Komplexes stark verändern können, ist es notwendig, Chelatoren bzw. Komplexliganden für  
5 Technetium-99m bereitzustellen, die Technetium sicher, fest und stabil in einer definierten Oxidationsstufe binden können, um zu verhindern, daß durch in vivo ablaufende Redoxprozesse bzw. Technetiumfreisetzungen aus den entsprechenden Radiodiagnostika eine unerwünschte  
10 Biodistribution stattfindet, die eine sichere Diagnostik entsprechender Erkrankungen erschwert.

Die Effizienz von Radionukliden in der in vivo Diagnostik, als auch der Therapie hängt von der  
15 Spezifität und der Selektivität der markierten Chelate zur Targetzelle ab. Eine Verbesserung dieser Eigenschaften ist durch Kopplung der Chelate an Biomoleküle nach dem "Drug-Targeting"-Prinzip zu erreichen. Als Biomoleküle bieten sich Antikörper, deren  
20 Fragmente, Hormone, Wachstumsfaktoren und Substrate von Rezeptoren und Enzymen an. So wird in der britischen Patentanmeldung GB 2,109,407 die Verwendung radioaktiv markierter monoklonaler Antikörper gegen tumorassoziierte Antigene, für die in vivo Tumordiagnostik beschrieben.  
25 Ebenso wurden direkte Proteinmarkierungen über Donor-Gruppen (Amino-, Amid-, Thiol-, etc.) des Proteins (Rhodes, B.A. et al., J. Nukl. Med. 1986, 27 685-693) oder durch Einführen von Komplexbildnern (US-Patent 4,479,930 und Fritzberg, A.R. et al., Nucl. Med. 1986,  
30 27, 957) mit Technetium-99m beschrieben. Diese experimentellen Methoden stehen jedoch für die klinische Anwendung nicht zur Verfügung, da zum einen die Selektivität zu niedrig und zum anderen die Backgroundaktivität im Organismus zu hoch ist, um ein in  
35 vivo Imaging zu ermöglichen.

Als geeignete Komplexbildner für Technetium und Rheniumisotope gelten z.B. zyklische Amine wie sie von Volkert et al. (Appl. Radiol. Isot. 1982, 33; 891) und Troutner et al. (J. Nucl. Med. 1980, 21; 443) beschrieben werden, die aber den Nachteil haben, daß sie häufig erst ab einem pH-Wert  $> 9$  in der Lage sind, Technetium-99m in guten Ausbeuten zu binden.  $N_2O_2$ -Systeme (Pillai, M.R.A., Troutner, D.E. et al.; Inorg. Chem. 1990, 29; 1850) befinden sich in der klinischen Anwendung. Nichtzyklische  $N_4$ -Systeme wie z.B. das HMPAO haben als großen Nachteil ihre geringe Komplexstabilität. Tc-99m-HMPAO muß wegen seiner Instabilität (Ballinger, J.R. et al., Appl. Radiat. Isot. 1991, 42; 315, Billinghamurst, M.W. et al., Appl. Radiat. Isot. 1991, 42; 607) innerhalb von 30 Minuten nach seiner Markierung appliziert werden, damit der Anteil an Zerfallsprodukten, die eine andere Pharmakokinetik und Ausscheidung besitzen, klein gehalten werden kann. Solche radiochemischen Verunreinigungen erschweren die Erkennung von zu diagnostizierenden Erkrankungen. Eine Kopplung dieser Chelate bzw. Chelatbildner an andere, sich selektiv in Krankheitsherden anreichernde Substanzen ist nicht mit einfachen Mitteln zu lösen, so daß sich diese im allgemeinen unspezifisch im Organismus verteilen.

$N_2S_2$ -Chelatoren (Bormans, G. et al.; Nucl. Med. Biol. 1990, 17; 499) wie z.B. Ethylendicystein (EC; Verbruggen, A.M. et al.; J. Nucl. Med. 1992, 33; 551) erfüllen zwar die Forderung nach hinreichender Stabilität des entsprechenden Technetium-99m-Komplexes, bilden aber erst ab einem pH-Wert des Komplexierungsmediums  $> 9$  Radiodiagnostika mit einer Reinheit von größer 69%.  $N_3S$ -Systeme (Fritzburg, A.; EP-0173424 und EP-0250013) bilden zwar stabile Technetium-99m-Komplexe, müssen aber zur Bildung eines einheitlichen Radiopharmakons auf Temperaturen von ca. 100°C erhitzt werden.

In den letzten Jahren ist das Verlangen nach sich spezifisch in erkrankten Geweben anreichernden Radiodiagnostika gestiegen. Dies kann erreicht werden, wenn Komplexbildner leicht an sich selektiv anreichernde Substanzen gekoppelt werden können und dabei ihre günstigen Komplexierungseigenschaften nicht verlieren. Da es aber sehr häufig dazu kommt, daß nach Kopplung eines Komplexbildners unter Nutzung einer seiner funktionellen Gruppen an ein solches Molekül eine Abschwächung der Komplexstabilität beobachtet wird, erscheinen die bisherigen Ansätze zur Kupplung von Chelatbildnern an sich selektiv anreichernde Substanzen wenig zufriedenstellend, da ein diagnostisch nicht tolerierbarer Anteil des Isotops aus dem Konjugat in vivo freigesetzt wird (Brechbiel, M.W. et al.; Inorg. chem. 1986, 25, 2772). Es ist deswegen notwendig, bifunktionelle Komplexbildner darzustellen, die sowohl funktionelle Gruppen zur Bindung des gewünschten Metallions als auch eine (andere, mehrere) funktionelle Gruppe zur Bindung des sich selektiv anreichernden Moleküls tragen. Solche bifunktionellen Liganden ermöglichen eine spezifische, chemisch definierte Bindung von Technetium- oder Rhenium-Isotopen an verschiedenste biologische Materialien, auch dann, wenn ein sogenanntes Prelabeling durchgeführt wird. Es wurden einige Chelatbildner, gekoppelt an monoklonale Antikörper (z.B. EP-0247866 und EP-0188256) oder Fettsäuren (EP-0200492), beschrieben. Als Chelatbildner werden jedoch die bereits erwähnten  $N_2S_2$ -Systeme verwendet, die aufgrund ihrer geringen Stabilität wenig geeignet sind. Da sowohl die sich selektiv anreichernden Substanzen in ihren Eigenschaften, sowie auch die Mechanismen, nach denen sie angereichert werden, sehr unterschiedlich sind, ist es weiterhin notwendig, den kopplungsfähigen Chelatbildner zu variieren und den physiologischen Anforderungen des

Kopplungspartners hinsichtlich seiner Lipophilie, Membranpermeabilität etc. anpassen zu können.

5 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, stabile  
Komplexverbindungen, die gekoppelt oder fähig zur  
Kopplung an unterschiedliche sich selektiv anreichernde  
Verbindungen sind, zur Verfügung zu stellen, ohne daß  
deren Spezifität und Selektivität wesentlich beeinflußt  
wird. Zusätzlich besteht die Aufgabe, solche koppelbaren  
10 Chelatoren oder Komplexe bereitzustellen, die über eine  
größere chemische Variationsbreite der Substituenten  
verfügen, um diese den oben referierten Erfordernissen  
anpassen zu können. Dabei müssen gleichzeitig die  
Voraussetzungen für die Anwendung dieser Verbindungen am  
15 Menschen bezüglich aufgenommener Strahlendosis,  
Stabilität und Löslichkeit der Verbindungen erfüllt sein.

Diese Aufgabe erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß neue,  
bifunktionelle, thiolsubstituierte Nicotinamide  
20 enthaltende Chelatbildner und deren Kopplungsprodukte mit  
sich spezifisch anreichernden Verbindungen zur Verfügung  
gestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der  
25 allgemeinen Formel (I)

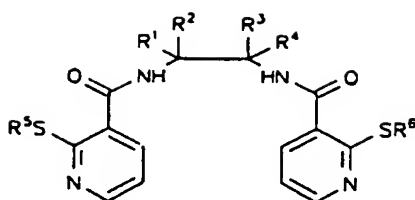


worin

30

M ein Radioisotop von Tc oder Re und L einen Liganden der  
allgemeinen Formel (II)

9



( III )

bedeutet, worin

5  $R^1$  und  $R^3$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils  
für ein Wasserstoffatom und/oder für einen verzweigten  
oder unverzweigten  $C_{1-6}$ -Alkylrest oder gemeinsam einen  
gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder  
10 ungesättigten, aliphatischen oder aromatischen  $C_{3-6}$ -  
Zyklus stehen,

$R^2$  und  $R^4$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils  
für ein Wasserstoffatom, für einen verzweigten oder  
unverzweigten  $C_{1-6}$ -Alkylrest oder einen Rest  $-CO-R^7$ ,  
15 worin

$R^7$  eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige,  
zyklische oder polyzyklische  $C_{1-30}$ -Alkoxy-,  
Alkenyloxy-, Polyalkenyloxy-, Alkinyloxy-,  
Polyalkinyloxy-, Aryloxy-, Alkylaryloxy- oder  
20 Arylalkyloxygruppe, die gegebenenfalls mit Hydroxy-,  
Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,  
Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen  
mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist  
und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere  
25 Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se  
unterbrochen und/oder substituiert ist und  
gegebenenfalls gemeinsam ein Anhydrid bilden oder  
eine  $N(R^aR^b)$ -Gruppe darstellt,  
wobei

30  $R^a$  und  $R^b$  gleich oder verschieden sind und/oder  
ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder

geradkettigen, zyklischen oder polyzyklischen  
C<sub>1-30</sub>-Alkyl-, Alkenyl-, Polyalkenyl, Alkinyl-,  
Polyalkinyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder  
Arylalkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit  
5 Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,  
Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder  
Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen  
substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch  
ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N,  
10 S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert  
ist,

darstellt,  
steht,

15 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder unterschiedlich sind und jeweils  
für ein Wasserstoffatom, für einen verzweigten oder  
unverzweigten C<sub>1-6</sub>-Alkylrest oder für eine  
Schwefelschutzgruppe stehen.

20 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (I)  
zeichnen sich dadurch aus, daß R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoffatome  
sind.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel  
25 (I) zeichnen sich dadurch aus, daß R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, und R<sup>3</sup>  
Wasserstoffatome sind und R<sup>4</sup> für einen Rest -CO-R<sup>7</sup>,  
worin

R<sup>7</sup> eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige,  
zyklische oder polyzyklische C<sub>1-30</sub>-Alkoxy-,  
30 Alkenyloxy-, Polyalkenyloxy-, Alkinyloxy-,  
Polyalkinyloxy-, Aryloxy-, Alkylaryloxy- oder  
Arylalkyloxygruppe darstellt, die gegebenenfalls mit  
Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,  
Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen  
35 mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist  
und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere

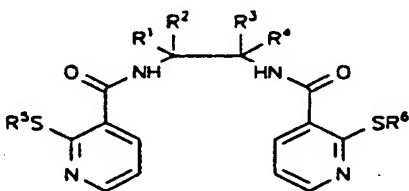
Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist oder eine N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-Gruppe ist,

wobei

- 5 R<sup>a</sup> und R<sup>b</sup> gleich oder verschieden sind und/oder ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder geradkettigen, zyklischen oder polyzyklischen C<sub>1-30</sub>-Alkyl-, Alkenyl-, Polyalkenyl, Alkinyl-, Polyalkinyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder
- 10 Arylalkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch
- 15 ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist,

steht.

- 20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die neuen bifunktionellen thiolsubstituierten Nicotinamid-Liganden der allgemeinen Formel (II)



(II)

25

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die voranstehend angegebene Bedeutung haben.

- 30 Bevorzugt sind erfindungsgemäße Liganden der allgemeinen Formel (II), in denen R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoffatome sind.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Liganden bei denen  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  Wasserstoffatome sind und  $R^4$  für einen Rest  $-CO-R^7$  steht,

5      worin

$R^7$  eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige, zyklische oder polyzyklische  $C_{1-30}$ -Alkoxy-, Alkenyloxy-, Polyalkenyloxy-, Alkinyloxy-, Polyalkinyloxy-, Aryloxy-, Alkylaryloxy- oder Arylalkyloxygruppe darstellt, die gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist oder eine  $N(R^aR^b)$ -Gruppe ist,

wobei

$R^a$  und  $R^b$  gleich oder verschieden sind und/oder ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder geradkettigen, zyklischen oder polyzyklischen  $C_{1-30}$ -Alkyl-, Alkenyl-, Polyalkenyl-, Alkiny-, Polyalkinyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Arylalkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Konjugate enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I und/oder II) und sich selektiv in erkranktem Gewebe anreichernde Substanzen, wobei zwischen diesen eine

konvalente Bindung besteht und diese im Falle von Carboxyl- oder Aminogruppen enthaltenden Substanzen wie natürlich vorkommenden oder modifizierten Oligonukleotiden, bei denen der Abbau durch natürlich vorkommende Nukleasen verhindert oder erschwert ist, Peptiden, Proteinen, Antikörpern oder deren Fragmente amidisch oder im Falle von Hydroxylgruppen enthaltenden Substanzen wie Fettalkoholen esterartig oder im Falle von Aldehydgruppen enthaltenden Substanzen imidisch vorliegt.

Besonders bevorzugte Konjugate zeichnen sich dadurch aus, daß die sich im erkrankten Gewebe anreichernden Substanzen Peptide wie Endotheline, Teilsequenzen von Endothelinen, Endothelin-Analoga, Endothelin-Derivate, Endothelin-Antagonisten oder Angiotensine, Teilsequenzen von Angiotensinen, Angiotensin-Analoga, Angiotensin-Derivate und Angiotensin-Antagonisten bedeuten.

In weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen Konjugaten weisen die Peptide die folgenden Sequenzen

Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Trp-Leu-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Cys-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-

└─┐  
Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

5

┌──────────────────────────────────┐  
Cys-Ser-Cys-Lys-Asp-Met-Thr-Asp-Lys-Glu-Cys-Leu-Asn-

└─┐  
Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp,

10

┌──────────────────────────────────┐  
Ala-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-

Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

15

Ala-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-

Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-

Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

20

Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-

Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

┌──────────┐  
25 Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp,

N-Acetyl-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Gln-  
Asp-Val-Ile-Trp,

30

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,

Ac-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,

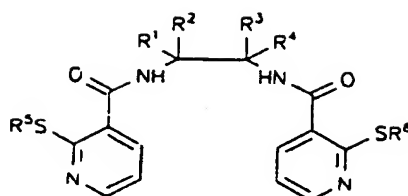
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,

35

Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,

- Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,  
Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala,  
5 For-Met-Leu-Phe,  
For-Met-Leu-Phe-Lys,  
10 die Teilsequenzen  
His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
15 Phe-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,  
20 Val-Tyr-Ile-His-Pro,  
oder die cyclischen Aminosäuresequenzen  
Cyclo- (DTrp-DAsp-Pro-DVal-Leu) ,  
25 Cyclo- (DGlu-Ala-alloDIle-Leu-DTrp)  
auf.  
30 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind  
ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

16



( I )

worin

5  $R^1$  und  $R^3$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen verzweigten oder unverzweigten  $C_{1-6}$ -Alkylrest oder gemeinsam einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder aromatischen  $C_{3-6}$ -  
 10 Zyklus stehen,

$R^2$  und  $R^4$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, für einen verzweigten oder unverzweigten  $C_{1-6}$ -Alkylrest oder einen Rest  $-CO-R^7$ ,  
 15 worin

$R^7$  eine Hydroxyl- eine verzweigte oder geradkettige, zyklische oder polyzyklische  $C_{1-30}$ -Alkoxy-, Alkenyloxy-, Polyalkenyloxy-, Alkinyloxy-, Polyalkinyloxy-, Aryloxy-, Alkylaryloxy- oder Arylalkyloxygruppe, die gegebenenfalls mit  
 20 Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere  
 25 Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist und gegebenenfalls gemeinsam ein Carbonsäureanhydrid bilden oder eine  $N(R^aR^b)$ -Gruppe,  
 30 wobei  $R^a$  und  $R^b$  gleich oder verschieden sind und/oder ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder geradkettigen, zyklischen oder

polyzyklischen C<sub>1-30</sub>-Alkyl-, Alkenyl-, Polyalkenyl, Alkynyl-, Polyalkynyl-, Aryl-, Alkylaryl- oder Arylalkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, darstellt, stehen,

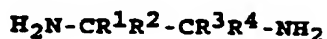
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, für einen verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-6</sub>-Alkylrest oder für eine Schwefelschutzgruppe stehen,

deren Konjugate mit sich selektiv in erkranktem Gewebe anreichernden Substanzen, wobei zwischen diesen eine kovalente Bindung besteht und diese im Falle von Carboxyl- oder Aminogruppen enthaltenden Substanzen wie natürlich vorkommende oder modifizierte Oligonukleotide, bei denen der Abbau durch natürlich vorkommende Nukleasen verhindert oder erschwert ist, Peptiden, Proteinen, Antikörpern oder deren Fragmente amidisch oder im Falle von Hydroxylgruppen enthaltenden Substanzen wie Fettalkoholen esterartig oder im Falle von Aldehydgruppen enthaltenden Substanzen imidisch vorliegt

sowie deren Komplexe mit Radioisotopen von Tc und Re.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (II) erfolgt dadurch, daß man die freie Thiolfunktion der 2-Mercaptonicotinsäure in an sich bekannter Weise schützt und anschließend die

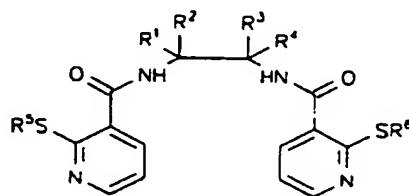
Carboxylgruppe in an sich bekannter Weise aktiviert und in einem aprotischen Lösungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



(III)

worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  die voranstehend angegebene Bedeutung haben,

bei Temperaturen von  $-20^\circ\text{C}$  bis  $180^\circ\text{C}$  zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt

und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen in an sich bekannter Weise abspaltet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kits, die zur Herstellung von Radiopharmaka dienen, bestehend aus einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) oder einem erfindungsgemäßen Konjugat enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I und/oder II) und sich selektiv in Geweben anreichernden Substanzen, einem Reduktionsmittel und gegebenenfalls einem Hilfsliganden, die in trockenem Zustand oder in Lösung vorliegen, sowie einer

Gebrauchsanweisung mit einer Reaktionsvorschrift zur Umsetzung der beschriebenen Verbindungen mit Technetium-99m oder Re in Form einer Per technetatlösung oder Perrhenatlösung.

5

Gegenstand der Erfindung ist auch eine radiopharmazeutische Zusammensetzung zur nicht invasiven in vivo Darstellung von Organen, Rezeptoren und rezeptorhaltigem Gewebe und/oder von atherosklerotischen Plaques, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein erfindungsgemäßes Konjugat enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I und/oder II) und sich selektiv in Geweben anreichernden Substanzen, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, enthält, wobei die Verbindung in einem Kit mit Technetium-99m oder Re in Form einer Per technetat- oder Perrhenatlösung zubereitet wird.

10

In einer Methode zur Durchführung einer radiodiagnostischen Untersuchung wird die radiopharmazeutische Zusammensetzung in einer Menge von 0,1 bis 30 mCi, bevorzugt von 0,5 bis 10 mCi pro 70 kg Körpergewicht einem Patienten verabreicht und die vom Patienten abgegebene Strahlung aufgezeichnet.

20

25

Überraschenderweise zeigen viele der synthetisierten und mit Technetium-99m oder Re markierten Chelate eine höhere Stabilität als vergleichbare  $N_2S_2$ - und  $N_3S$ -Systeme, die in der Literatur beschrieben sind. So konnten z.B. bei einer erfindungsgemäßen Substanz (Beispiel 2), die an ein Alkylamin gekoppelt wurde, keine Zersetzungsprodukte nach 24 h beobachtet werden. Auch konnte durch Kompetitionsversuche festgestellt werden, daß die in dieser Erfindung beschriebenen Tc-99m oder Re-Chelatoren besser als die vergleichbaren  $N_2S_2$ ,  $N_3S$  und Propylenaminoxim-Systeme komplexieren. Die in der

30

35

vorliegenden Erfindung beschriebenen Chelate und Chelatbildner sind damit eindeutig besser für diagnostische und therapeutische Zwecke geeignet als die bisher bekannten Systeme. Ein besonderer Vorteil liegt in den milden Markierungsbedingungen. So gelingt nach Abspaltung der Schutzgruppen die Markierung der erfindungsgemäßen Liganden sowie deren Kopplungsprodukten an sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen bei Raumtemperatur und bei physiologischem pH-Wert. Durch Wahl geeigneter Schutzgruppen, die sich je nach Kopplungsprodukt mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen abspalten lassen, ist stets gewährleistet, daß unerwünschte Nebenreaktionen bei der Aufreinigung der Kopplungsprodukte nicht auftreten können. Dies bietet die Gewähr, daß keine unerwünschten Vernetzungsreaktionen oder Oxidationen freier Sulfhydrylgruppen zu Disulfiden unter Reinigungsbedingungen auftreten. Solche Veränderungen beeinflussen häufig die Markierungsausbeute und radiochemische Reinheit und somit auch den Background durch unspezifisch gebundenes Technetium nachteilig. Die Etablierung von Schwefelschutzgruppen bzw. deren Abspaltung erfolgt nach Methoden, die dem Fachmann bekannt sind. Ein weiterer wesentlicher Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt in der hohen Stabilität der freien aromatischen Thiole, die besondere Schutzmaßnahmen (e. g. Schutzgasatmosphäre) im Umgang mit den Kopplungsprodukten überflüssig macht. Die Kopplung an sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen erfolgt ebenfalls nach an sich dem Fachmann bekannten Methoden (z.B. Fritzberg et al.; J.Nucl.Med. 26, 7 (1987)), beispielsweise durch Umsetzung von elektrophilen Gruppen des Komplexliganden mit nukleophilen Zentren der sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen oder durch Reaktion nukleophiler Gruppen des Chelators mit elektrophilen

Gruppen der sich selektiv in erkrankten Geweben anreichernden Substanzen.

Als Kopplungspartner werden u.a. verschiedene Biomoleküle verwendet. So z.B. Liganden, die an spezifische Rezeptoren binden und so Veränderungen der Rezeptordichte erkennen lassen, hierzu gehören u.a. Peptide, Steroidhormone, Wachstumsfaktoren und Neurotransmitter. Kopplungsprodukte mit steroidhormon-rezeptoraffinen Substanzen ermöglichen eine verbesserte Diagnostik von Mamma- und Prostatacarzinomen (S.J. Brandes und J.A. Katzenellenbogen, Nucl.Med.Biol. 15, 53, 1988). Verschiedentlich weisen Tumorzellen eine veränderte Dichte von Rezeptoren für Peptidhormone oder Wachstumsfaktoren auf, wie z.B. den "epidermal growth factor" (EgF). Die Konzentrationsunterschiede lassen sich zur selektiven Anreicherung von Cytostatika in Tumorzellen nutzen (E.Aboud-Pirak et al.; Proc.Natl.Acad.Sci. USA 86, 3778, 1989). Weitere Biomoleküle sind in den Metabolismus der Zellen einschleusbare Metabolite, die einen veränderten Stoffwechsel anzeigen; hierzu gehören z.B. Fettsäuren, Saccharide, Peptide und Aminosäuren. Fettsäuren gekoppelt an die weniger stabilen  $N_2S_2$ -Systeme wurden in der EP-0200492 beschrieben. Andere Stoffwechselprodukte wie Saccharide, Desoxyglucose, Lactat und Aminosäuren (Leucin, Methylmethionin, Glycin) wurden mit Hilfe der PET-Technik zur bildlichen Darstellung veränderter Stoffwechselvorgänge verwendet (R. Weinreich, Swiss Med. 8, 10, 1986). Auch nicht biologische Substanzen wie Misonidazol und seine Derivate, die sich in Geweben bzw. Gewebeteilen mit reduzierter Sauerstoffkonzentration irreversibel an Zellbestandteile binden, können zur spezifischen Anreicherung von radioaktiven Isotopen und somit zur bildlichen Darstellung von Tumoren oder ischämischen Regionen herangezogen werden (M.E. Shelton,

J.Nucl.Med. 30, 351, 1989). Schließlich ist auch die Kopplung der neuen Chelatbildner an monoklonale Antikörper bzw. deren Fragmente, Polysaccharide wie Dextrane oder Stärken, Bleomycine, Hormone, Enzyme, Polypeptide wie Polylysin und Nukleotide vom DNA- oder RNA-Typ möglich. Günstig erwiesen sich Kopplungsprodukte der erfindungsgemäßen Chelate bzw. deren Komplexe mit Technetium-99m oder Re mit Fettalkoholen, Fettalkoholderivaten oder mit Fettalkoholaminen bzw. deren Derivate zur Detektion von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen. Diese Derivate wurden WHHL-Kaninchen appliziert, die durch einen genetischen Defekt des LDL-Rezeptors hohe LDL-Konzentrationen im Blut aufweisen und somit atherosklerotische Läsionen aufweisen. Etwa 1 bis 6 h nach Applikation der Derivate in WHHL-Kaninchen konnte eine hohe Anreicherung in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen werden. Bisher konnten nur sehr späte Stadien der Atherogenese mit invasiven Verfahren diagnostiziert werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen bieten daher den entscheidenden Vorteil, viel frühere Stadien der Atherosklerose mit einem nicht invasiven Verfahren zu diagnostizieren.

Es ist unerheblich, ob eine Markierung der beschriebenen Chelatbildner mit Technetium-99m vor oder nach der Kopplung an das sich selektiv anreichernde Molekül durchgeführt wird. Für eine Kopplung an das sich selektiv anreichernde Molekül nach einer Komplexierung ist jedoch Voraussetzung, daß die Umsetzung des radioaktiven Komplexes mit der sich anreichernden Verbindung schnell, unter milden Bedingungen und nahezu quantitativ abläuft, so daß eine anschließende Aufreinigung nicht erforderlich ist.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an sich bekannter Weise, in dem man die

erfindungsgemäßen Komplexbildner unter Zusatz eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Zinn-(II)-Salzen wie -chlorid, -pyrophosphat oder -tartrat - und gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen  
5 Zusätze - in wäßrigem Medium löst und anschließend sterilfiltriert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (z.B. Tromethamin), geringe Zusätze von Elektrolyten (z.B. Natriumchlorid), Stabilisatoren (z.B. Gluconat, Phosphate oder  
10 Phosphonate). Das erfindungsgemäße pharmazeutische Mittel liegt in Form einer Lösung oder in lyophilisierter Form vor und wird kurz vor der Applikation mit einer Lösung Tc-99m-Pertechnetat, eluiert aus kommerziell erhältlichen Mo/Tc-Generatoren, oder einer Perrhenatlösung versetzt.

15 Bei der nuklearmedizinischen in vivo Anwendung werden die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel in Mengen von  $1 \times 10^{-5}$  bis  $5 \times 10^4$  nmol/kg Körpergewicht, vorzugsweise in Mengen zwischen  $1 \times 10^{-3}$  bis  $5 \times 10^2$  nmol/kg Körpergewicht  
20 dosiert. Ausgehend von einem mittleren Körpergewicht von 70 kg beträgt die Radioaktivitätsmenge für diagnostische Anwendungen zwischen 0,05 bis 50 mCi, vorzugsweise 5 bis 30 mCi pro 70 kg Applikation. Für therapeutische  
25 Anwendungen werden zwischen 5 und 500 mCi, vorzugsweise 10 bis 350 mCi appliziert. Die Applikation erfolgt normalerweise durch intravenöse, intraarterielle, peritoneale oder intertumorale Injektion von 0,1 bis 2 ml einer Lösung der erfindungsgemäßen Mittel. Bevorzugt ist die intravenöse Applikation.

30

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

**Beispiel 1**2-(S-Piperonyl)mercaptonicotinsäure 1

1,55 g wasserfreie 2-Mercaptonicotinsäure (10 mmol)  
5 suspendiert man in 10 ml Eisessig und gibt dazu etwa  
2,28 g des Piperonylalkohols (15 mmol) sowie 2,1 ml BF<sub>3</sub>-  
Diethyletherat (15 mmol). Es wird 1-2 h bei RT gerührt,  
wobei sich alles klar löst. Anschließend engt man im  
Rotationsdamfer bei 40°C Badtemperatur ein. Der ölige  
10 Rückstand wird in Essigester gelöst. Durch Verreiben mit  
Diethylether kristallisiert das geschützte  
Nicotinsäurederivat aus.

Ausbeute: 72%

Analyse:

15	Ber.:	C 58,12	H 3,83	N 4,84	O 22,12	S 11,08
	Gef.:	C 57,77	H 3,92	N 4,65		S 11,01

2-(S-Piperonyl)mercaptonicotinsäure-N-hydroxysuccinimido-  
ester 2

20 Zu einer Lösung von 2,89 g der Säure 1 (10 mmol), 2,80 ml  
Triethylamin und 1,15 g N-Hydroxysuccinimid (10 mmol) in  
50 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren bei  
-10°C 2,27 g DCC (11 mmol) in 50 ml wasserfreiem  
Dichlormethan zugetropft und 2 Stunden bei 0°C und 4  
25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf  
-20°C gekühlt und vom ausgefallenen Harnstoff  
abfiltriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der  
Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan).

Ausbeute: 74%

30 Analyse:

	Ber.:	C 55,96	H 3,65	N 7,25	O 24,85	S 8,30
	Gef.:	C 55,65	H 3,74	N 7,41		S 8,20

35 N,N'-Bis[2-(S-Piperonyl)mercaptonicotinylcarbamoyl]-  
ethyldiamin 3

Zu einer gerührten Lösung von 6,01 g Ethylendiamin (100 mmol) in wenig wasserfreiem Dichlormethan werden bei 0°C 5,78 des aktivierten Esters 2 (200 mmol) in wenig wasserfreiem Dichlormethan und 20,2 g Triethylamin (200 mmol) zugegeben. Es wird 2 Stunden bei 0°C und weitere 24 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und in Dichlormethan aufgenommen. Es wird 2x mit 0,5 N HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 39%

Analyse:

15	C 59,79	H 4,35	N 9,30	O 15,93	S 10,64
	C 59,61	H 4,45	N 9,24		S 10,52

N,N'-Bis[2-mercaptonicotincarbamoyl]ethylendiamin 4

Zu 10 ml Trifluoressigsäure werden unter Ausschluß von Sauerstoff bei Raumtemperatur 603 mg des geschützten Nicotinsäurederivates 3 (1 mmol) und eine Spur Anisol gegeben und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Trifluoressigsäure im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach Waschen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wird durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 89%

30 Analyse:

Ber.:	C 50,28	H 4,22	N 16,75	O 9,57	S 19,18
Gef.:	C 50,20	H 4,35	N 16,56		S 19,08

N,N'-Bis[2-mercaptonicotincarbamoyl]ethyldiamin-  
Technetium-99m-Komplex

- 10 mg der Verbindung 5 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst.  
50 µl dieser Ligand-Lösung werden mit 250 µl Ethanol, 50  
5 µl einer desoxygenierten wäßrigen Citratlösung (50  
mg/ml), 2,5 µl einer desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-  
Lösung (5 mg/ml 0,1 N HCl) und 100 µl einer Pertechnetat-  
Lösung (400- 1000 µCi) versetzt. Das Reaktionsgemisch  
wird nach einer Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC  
10 auf die Reinheit des gebildeten Tc-Komplexes untersucht:  
LiChrospher RP-18 Säule, 5µ, 125 x 4 mm;  
Gradientenelution von 100% A nach 100% B innerhalb von 15  
min (Eluent A: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0  
(10/90); Eluent B: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0  
15 (75/25); 1 ml/min. Die radiochemische Reinheit ist > 99%.

**Beispiel 2**

- 20 2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinsäure 5  
1,55 g wasserfreie 2-Mercaptonicotinsäure (10 mmol)  
suspendiert man in 10 ml Eisessig und gibt dazu etwa  
2,6 g des Triphenylmethylethylcarbinols (10 mmol) sowie 2,1 ml  
BF<sub>3</sub>-Diethyletherat (15 mmol). Es wird 1-2 h bei RT  
25 gerührt, wobei sich alles klar löst. Anschließend engt  
man im Rotationsdampfer bei 40°C Badtemperatur ein. Der  
ölige Rückstand wird in Essigester gelöst. Durch  
Verreiben mit Diethylether kristallisiert das geschützte  
Nicotinsäurederivat aus.  
30 Ausbeute: 90%  
Analyse:  
Ber.: C 75,54 H 4,82 N 3,52 O 8,05 S 8,07  
Gef.: C 75,06 H 4,93 N 3,64 S 8,18

2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinsäure-N-hydroxy-succinimidoester 6

Zu einer Lösung von 3,97 g der Säure 1 (10 mmol), 2,80 ml Triethylamin und 1,15 g N-Hydroxysuccinimid (10 mmol) in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren bei -10°C 2,16 g DCC (11 mmol) in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft und 2 Stunden bei 0°C und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf -20°C gekühlt und vom ausgefallenen Harnstoff abfiltriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan). Ausbeute: 64%

Analyse:

Ber.:	C 70,43	H 4,48	N 5,66	O 12,94	S 6,48
Gef.:	C 70,22	H 4,68	N 5,46		S 6,44

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinylcarbamoyl]-diaminopropionsäureethylester 7

Zu einer Suspension von 2,05 Diaminopropionsäure-ethylester Dihydrochlorid (10 mmol) in wenig wasserfreiem Dimethylformamid werden bei 0°C zunächst 9,89 g des aktivierten Esters 6 (20 mmol) in wenig wasserfreiem Dimethylformamid und anschließend unter Eiskühlung 5,05 g Triethylamin (50 mmol) zugegeben. Es wird 2 Stunden bei 0°C und weitere 24 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und in Dichlormethan aufgenommen. Es wird 2x mit 0,5 N HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird chromatographiert (Kieselgel, Dichlormethan).

Ausbeute: 29%

Analyse:

C 74,13	H 5,20	N 6,29	O 7,18	S 7,20
C 73,83	H 5,45	N 6,34		S 7,28

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinincarbamoyl]-  
diaminopropionsäure 8

8,91 g des Esters werden in wäßrig/ethanolischer Kalilauge (4,0 g = 72 mmol KOH, 20 ml Wasser, 40 ml Ethanol) 6 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit halbkonz. HCl angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 90%

Analyse:

10	Ber.:	C 73,76	H 4,91	N 6,49	O 7,42	S 7,43
	Gef.:	C 73,41	H 5,03	N 6,54		S 7,56

N,N'-Bis[2-mercaptonicotinincarbamoyl]diaminopropionsäure 9

863 mg der Säure 8 (1 mmol) werden 45 Minuten bei 0°C mit 10 ml wasserfreiem HF in Gegenwart von 5 ml Anisol und 3,5 ml Diethylsulfid behandelt. Nach Abdampfen der Säure wird der verbleibende Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein langsam kristallisierendes Öl.

Ausbeute: 43%

Analyse:

25	Ber.:	C 47,61	H 3,73	N 14,81	O 16,91	S 16,95
	Gef.:	C 47,48	H 3,87	N 15,03		S 16,46

N,N'-Bis[2-mercaptonicotinincarbamoyl]diaminopropionsäure-  
Technetium-99m-Komplex

10 mg der Verbindung 5 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst. 50 µl dieser Ligand-Lösung werden mit 100 µl Ethanol, 150 µl Phosphatpuffer pH 8,5, 50 µl einer desoxygenierten wäßrigen Citratlösung (50 mg/ml), 2,5 µl einer desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-Lösung (5 mg/ml 0,1 N HCl) und 100 µl einer Pertechmetat-Lösung (400- 1000 µCi) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach einer Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC auf die Reinheit

des gebildeten Tc-Komplexes untersucht: LiChrospher RP-18 Säule, 5µ, 125 x 4,6 mm; Gradientenelution von 100% A nach 100% B innerhalb von 15 min (Eluent A: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (10/90); Eluent B: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (75/25); 1 ml/min. Die radiochemische Reinheit ist > 97%.

### Beispiel 3

10

#### N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotincarbamoyl]-diaminopropionsäurehexylamid 10

Zu einer Lösung von 4,32 g der Säure 8 (5 mmol), 1,5 ml Triethylamin und 575 mg N-Hydroxysuccinimid (5 mmol) in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren bei -10°C 1,13 g DCC (5,5 mmol) in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft und 2 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 506 mg Hexylamin (5 mmol) in Dichlormethan innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Es wird zunächst weitere 2 Stunden bei 0°C gerührt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird vom Harnstoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft und in Dichlormethan aufgenommen. Nach erneuter Filtration wird 2x mit 0,5 N HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 81%

30 Analyse:

Ber.:	C 74,89	H 5,86	N 7,40	O 5,07	S 6,78
Gef.:	C 74,71	H 5,98	N 7,31		S 6,91

#### N,N'-Bis[2-mercaptonicotincarbamoyl]diamino-propionsäurehexylamid 11

35

946 mg des Amids 10 (1 mmol) werden 45 Minuten bei 0°C mit 10 ml wasserfreiem HF in Gegenwart von 5 ml Anisol und 3,5 ml Diethylsulfid behandelt. Nach Abdampfen der Säure wird der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Chromatographische Reinigung über Kieselgel mit Dichlormethan ergibt 272 mg eines Öls.

Ausbeute: 59%

Analyse:

10	Ber.:	C 54,64	H 5,90	N 15,17	O 10,40	S 13,89
	Gef.:	C 55,04	H 6,03	N 15,43		S 13,66

N,N'-Bis[2-mercaptonicotincarbamoyl]diamino-propionsäurehexylamid 11. Technetium-99m-Komplex

10 mg der Verbindung 11 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst. 50 µl dieser Ligand-Lösung werden mit 250 µl Ethanol, 50 µl einer desoxygenierten wäßrigen Citratlösung (50 mg/ml), 2,5 µl einer desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-Lösung (5 mg/ml 0,1 N HCl) und 100 µl einer Pertechmetat-Lösung (400- 1000 µCi) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach einer Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC auf die Reinheit des gebildeten Tc-Komplexes untersucht: LiChrospher RP-18 Säule, 5µ, 125 x 4,6 mm; Gradientenelution von 100% A nach 100% B innerhalb von 15 min (Eluent A: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (10/90); Eluent B: Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (75/25); 1 ml/min. Die radiochemische Reinheit ist > 97%.

30 **Beispiel 4**

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotincarbamoyl]-ethylendiaminocarbonyl-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp 12

35 Zu einer Lösung von 863 mg der Säure 8 (1 mmol), 280 µl Triethylamin und 115 mg N-Hydroxysuccinimid (1,0 mmol) in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Rühren bei

-10°C 211 mg DCC (1,1 mmol) in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan zugetropft und 2 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 845 mg H<sub>2</sub>N-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-COOH (1 mmol) und DMF innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Es wird zunächst weitere 2 Stunden bei 0°C gerührt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird vom Harnstoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft und in Dichlormethan aufgenommen. Nach erneuter Filtration wird 2x mit 0,5 N HCl und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 36%

Analyse:

Ber.:	C 68,94	H 5,96	N 9,95	O 11,36	S 3,80
Gef.:	C 70,02	H 6,08	N 9,78		S 3,52

N,N'-Bis[2-mercaptonicotincarbamoyl]ethylen-  
diaminocarbonyl-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp 13

1,69 g des Peptides 12 (1 mmol) wird 45 Minuten bei 0°C mit 20 ml wasserfreiem HF in Gegenwart von 5 ml Anisol und 3,5 ml Diethylsulfid behandelt. Nach Abdampfen der Säure wird der verbleibende Rückstand in 5% Essigsäure aufgenommen, mehrmals mit Diethylether gewaschen und lyophilisiert. Chromatographische Reinigung über Sephadex G-10 mit 0,2 M Essigsäure ergibt 579 mg eines Öls.

Ausbeute: 48%

Analyse:

Ber.:	C 58,79	H 6,02	N 13,94	O 15,93	S 5,32
Gef.:	C 58,39	H 6,31	N 13,88		S 5,22

N,N'-Bis[2-mercaptonicotincarbamoyl]ethylen-  
diaminocarbonyl-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-  
Technetium-99m-Komplex

- 10 mg der Verbindung 13 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst.  
 5 50 µl dieser Ligand-Lösung werden mit 100 µl Ethanol,  
 150 µl Phosphatpuffer pH 8,5, 50 µl einer desoxygenierten  
 wäßrigen Citratlösung (50 mg/ml), 2,5 µl einer  
 desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-Lösung (5 mg/ml 0,1 N  
 HCl) und 100 µl einer Pertechetat-Lösung (400- 1000 µCi)  
 10 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach einer  
 Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC auf die Reinheit  
 des gebildeten Tc-Komplexes untersucht: LiChrospher RP-18  
 Säule, 5µ, 125 x 4,6 mm; Gradientenelution von 100% A  
 nach 100% B innerhalb von 15 min (Eluent A:  
 15 Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (10/90); Eluent B:  
 Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (75/25); 1 ml/min.  
 Die radiochemische Reinheit ist > 96%.

20 **Beispiel 5**

Diaminobernsteinsäureethylester 14

- In die Mischung von 5 g Diaminobernsteinsäure (34 mmol)  
 und 100 ml Ethanol werden unter Rühren 1,5 h trockenes  
 25 HCl-Gas eingeleitet und 6 h zum Sieden erhitzt. Nach  
 Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel  
 abgezogen. Es verbleiben 6,97 g weiße Kristalle.  
 Ausbeute: 74%

Analyse:

- 30 Ber.: C 34,67 H 6,55 N 10,11 O 23,09  
 Gef.: C 34,82 H 6,71 N 9,96

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotin-  
diamino-bernsteinsäureethylester 15

- 35 Zu einer gerührten Lösung von 2,77 g 14 (10 mmol) in  
 wenig wasserfreiem THF bei 0°C 744 mg des aktivierten

Esters (20 mmol) in wenig wasserfreiem THF und 2,02 g Triethylamin (20 mmol) zugegeben. Es wird 2 Stunden bei 0°C und weitere 24 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und in Dichlormethan aufgenommen. Es wird 2x mit 0,5 N HCl gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

10 Ausbeute: 41%

Analyse:

Ber.: C 72,33 H 5,23 N 5,82 O 9,97 S 6,66

Gef.: C 72,09 H 5,43 N 5,76 S 6,46

15 N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinyl]-diamino-bernsteinsäure 16

5,87 des Esters werden in wäßrig/ethanolischer Kalilauge (4,0 g = 72 mmol KOH, 20 ml Wasser, 40 ml Ethanol) 6 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit halbkonz. HCl angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

20

Ausbeute: 87%

Analyse:

Ber.: C 71,50 H 4,67 N 6,18 O 10,58 S 7,07

25

Gef.: C 70,94 H 4,85 N 6,16 S 7,11

N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinyl]-diamino-bernsteinsäureanhydrid 17

Man erhitzt 3,32 g (5 mmol) des Bernsteinsäurederivats und 1,17 g (15 mmol) Acetylchlorid solange unter Rückfluß bis das Bernsteinsäurederivat vollständig in Lösung gegangen ist. Der Überschuß an Acetylchlorid wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand über Phosphorpentaoxid im Vakuum getrocknet und aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert.

35

Ausbeute: 81%

## Analyse:

Ber.:	C 72,95	H 4,54	N 6,30	O 9,00	S 7,21
Gef.:	C 72,65	H 4,67	N 6,11		S 7,44

5 N,N'-Bis[2-(S-Triphenylmethyl)mercaptonicotinyl]-2,3-diamino-2-[carbonyl(Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe)]-propionsäure 18

10 Zu einer Lösung von 889 mg des Säureanhydrids und 505 mg Triethylamin in wasserfreiem Dimethylformamid wird die Lösung von 775 mg des Peptids H<sub>2</sub>N-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH in wenig Dimethylformamid langsam zugegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch Verreiben mit Diethylether kristallisiert.

15 Ausbeute: 31%

## Analyse:

Ber.:	C 67,85	H 5,69	N 10,10	O 12,50	S 3,85
Gef.:	C 67,54	H 5,78	N 10,01		S 3,47

20 N,N'-Bis[2-mercaptonicotinyl]-2,3-diamino-2-[carbonyl(Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe)]propionsäure 19

1,66 g des Peptides 18 (1 mmol) wird 45 Minuten bei 0°C mit 20 ml wasserfreiem HF in Gegenwart von 5 ml Anisol und 3,5 ml Diethylsulfid behandelt. Nach Abdampfen der Säure wird der verbleibende Rückstand in 5% Essigsäure aufgenommen und mehrmals mit Diethylether gewaschen und lyophilisiert. Chromatographische Reinigung über Sephadex G-10 mit 0,2 M Essigsäure ergibt 636 mg eines Öls.

Ausbeute: 54%

30 Analyse:

Ber.:	C 57,03	H 5,64	N 14,25	O 17,64	S 5,44
Gef.:	C 57,23	H 5,71	N 14,18		S 5,23

35 N,N'-Bis[2-mercaptonicotinyl]ethylen-diaminocarbonyl-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp-Technetium-99m-Komplex

10 mg der Verbindung 19 werden in 1,0 ml Ethanol gelöst.  
50 µl dieser Ligand-Lösung werden mit 100 µl Ethanol,  
150 µl Phosphatpuffer pH 8,5, 50 µl einer  
desoxygenierten wäßrigen Citratlösung (50 mg/ml), 2,5  
5 µl einer desoxygenierten Zinn(II)-chlorid-Lösung (5  
mg/ml 0,1 N HCl) und 100 µl einer Pertechetat-Lösung  
(400- 1000 µCi) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird  
nach einer Inkubationszeit von 10 min mittels HPLC  
auf die Reinheit des gebildeten Tc-Komplexes  
10 untersucht: LiChrospher RP-18 Säule, 5µ, 125 x 4,6  
mm; Gradientenelution von 100% A nach 100% B  
innerhalb von 15 min (Eluent A: Acetonitril/Na-  
phosphat 5 mM, pH 2,0 (10/90); Eluent B:  
Acetonitril/Na-phosphat 5 mM, pH 2,0 (75/25); 1  
15 ml/min. Die radiochemische Reinheit ist > 94%.

20

25

30

35

## Patentansprüche

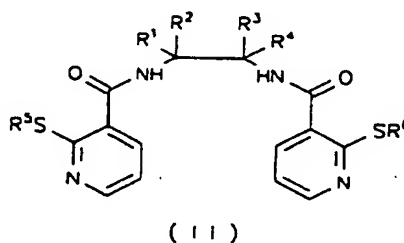
## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

5



worin

10 M ein Radioisotop von Tc oder Re und L einen Liganden der allgemeinen Formel (II)



15 bedeutet, worin

20  $R^1$  und  $R^3$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen verzweigten oder unverzweigten  $C_{1-6}$ -Alkylrest oder gemeinsam einen gegebenenfalls substituierten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder aromatischen  $C_{3-6}$ -Zyklus stehen,

25  $R^2$  und  $R^4$  gleich oder unterschiedlich sind und jeweils für ein Wasserstoffatom, für einen verzweigten oder unverzweigten  $C_{1-6}$ -Alkylrest oder einen Rest  $-CO-R^7$ ,

worin

30  $R^7$  eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige, zyklische oder polyzyklische  $C_{1-30}$ -Alkoxy-, Alkenyloxy-, Polyalkenyloxy-,

Alkinyloxy-, Polyalkinyloxy-, Aryloxy-,  
Alkylaryloxy- oder Arylalkyloxygruppe, die  
gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-,  
Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-,  
5 Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20  
Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder  
gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome  
aus der Reihe O, N, S, P, As, Se unterbrochen  
und/oder substituiert ist und gegebenenfalls  
10 gemeinsam ein Carbonsäureanhydrid bilden oder  
eine N(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-Gruppe,

wobei R<sup>a</sup> und R<sup>b</sup> gleich oder verschieden sind  
und/oder ein Wasserstoffatom, einen  
verzweigten oder geradkettigen, zyklischen  
15 oder polyzyklischen C<sub>1-30</sub>-Alkyl-, Alkenyl-,  
Polyalkenyl, Alkinyl-, Polyalkinyl-, Aryl-,  
Alkylaryl- oder Arylalkylrest darstellen, der  
gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-,  
Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-,  
20 Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis  
zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist  
und/oder gegebenenfalls durch ein oder  
mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S, P,  
As, Se unterbrochen und/oder substituiert  
25 ist,  
darstellt,  
stehen,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder unterschiedlich sind und  
30 jeweils für ein Wasserstoffatom, für einen  
verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-6</sub>-Alkylrest oder  
für eine Schwefelschutzgruppe stehen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
35 daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom stehen.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  und  $R^4$  unterschiedlich sind und  $R^3$  für ein Wasserstoffatom und  $R^4$  für einen Rest  $-CO-R^7$ ,  
 worin

5  $R^7$  eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige  $C_{1-30}$ -Alkoxy- oder eine  $N(R^a R^b)$ -Gruppe bedeutet,

wobei

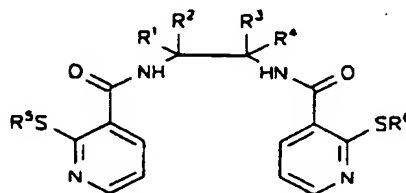
10  $R^a$  und  $R^b$  gleich oder verschieden sind und/oder ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder geradkettigen, zyklischen oder polyzyklischen  $C_{1-30}$ -Alkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit Hydroxy-, Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,  
 15 Alkoxy-carbonyl-, Amino-, oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S unterbrochen und/oder substituiert ist,

20 stehen.

4. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  und  $R^4$  gleich sind und gemeinsam ein Carbonsäureanhydrid bilden.

25

5. Liganden der allgemeinen Formel (II)



( II )

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

5 6. Liganden nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  für ein Wasserstoff stehen.

7. Liganden nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet,  $R^3$  und  $R^4$  unterschiedlich sind und  $R^3$  für ein Wasserstoffatom und  $R^4$  für einen Rest  $-CO-R^7$ ,  
10 worin

$R^7$  eine Hydroxyl-, eine verzweigte oder geradkettige  $C_{1-30}$ -Alkoxy- oder eine  $N(R^a R^b)$ -Gruppe,  
wobei

15  $R^a$  und  $R^b$  gleich oder verschieden sind und/oder ein Wasserstoffatom, einen verzweigten oder geradkettigen, zyklischen oder polyzyklischen  $C_{1-30}$ -Alkylrest darstellen, der gegebenenfalls mit Hydroxy-,  
20 Oxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino- oder Alkoxygruppen mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe O, N, S  
25 unterbrochen und/oder substituiert ist, darstellt,  
stehen.

30 8. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  und  $R^4$  gleich sind und gemeinsam ein Carbonsäureanhydrid bilden.

9. Konjugate, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I und/oder II) und sich selektiv in  
35 erkranktem Gewebe anreichernden Substanzen, wobei zwischen diesen eine kovalente Bindung besteht und

diese im Falle von Carboxyl- oder Aminogruppen  
enthaltenden Substanzen wie natürlich vorkommende  
oder modifizierte Oligonukleotide, bei denen der  
Abbau durch natürlich vorkommende Nukleasen  
5 verhindert oder erschwert ist, Peptiden, Proteinen,  
Antikörpern oder deren Fragmente amidisch oder im  
Falle von Hydroxylgruppen enthaltenen Substanzen wie  
Fettalkoholen esterartig oder im Falle von  
Aldehydgruppen enthaltenen Substanzen imidisch  
10 vorliegt.

10. Konjugate nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,  
daß die sich in erkranktem Gewebe anreichernden  
Substanzen Peptide wie Endotheline, Teilsequenzen von  
15 Endothelinen, Endothelin-Analoga, Endothelin-  
Derivate, Endothelin-Antagonisten oder Angiotensine,  
Teilsequenzen von Angiotensinen, Angiotensin-Analoga,  
Angiotensin-Derivate und Angiotensin-Antagonisten  
sowie chemotaktische Peptide bedeuten.

20 11. Konjugate nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Peptide die folgenden Sequenzen oder Teile  
davon

25 Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr  
Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

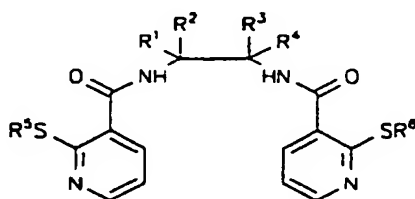
30 Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Trp-Leu-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-  
Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,

35

Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-  
Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
5 Cys-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-  
Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
10 Cys-Ser-Cys-Lys-Asp-Met-Thr-Asp-Lys-Glu-Cys-Leu-Asn-  
Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp,  
15 Ala-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-  
Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
20 Ala-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-  
Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-  
Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
25 Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-  
Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Gln-Asp-Val-Ile-Trp,  
30 N-Acetyl-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-  
Gln-Asp-Val-Ile-Trp,  
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,  
35 Ac-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,

- Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,  
Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,  
5 Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu,  
Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala,  
10 For-Met-Leu-Phe,  
For-Met-Leu-Phe-Lys,  
die Teilsequenzen  
15 His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
20 Phe-D-Trp-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp,  
Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe,  
Val-Tyr-Ile-His-Pro,  
25 oder die cyclischen Aminosäuresequenzen  
Cyclo-(DTrp-DAsp-Pro-DVal-Leu),  
30 Cyclo-(DGlu-Ala-alloDIle-Leu-DTrp)  
aufweisen.
12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der  
35 allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß  
man Technetium-99m oder Re in Form von Pertechnetat

oder Perrhenat in Gegenwart eines Reduktionsmittels und gegebenenfalls eines Hilfsliganden mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)

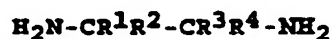


( III )

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt.

13. Verfahren zur Herstellung von Liganden der allgemeinen Formel (II), dadurch gekennzeichnet, daß man S-geschützte Nicotinsäure in an sich bekannter Weise in einem aprotischen Lösungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base in einen gegebenenfalls aktivierten Ester überführt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

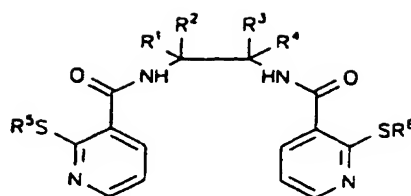


( III )

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

bei Temperaturen von -20° bis 180°C zu Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

44



(II)

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 1  
angegebene Bedeutung haben,

umsetzt

und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen in an  
sich bekannter Weise abspaltet.

14. Kit zur Herstellung von Radiopharmaka, bestehend aus  
einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) gemäß  
einem der Ansprüche 5 bis 8 oder einem Konjugat gemäß  
einem der Ansprüche 9 bis 11 sowie einem  
Reduktionsmittel und gegebenenfalls einem  
Hilfsliganden, die in trockenem Zustand oder in  
Lösung vorliegen, sowie einer Gebrauchsanleitung mit  
einer Reaktionsvorschrift zur Umsetzung der  
beschriebenen Verbindungen mit Technetium-99m oder Re  
in Form einer Pertechnetatlösung oder  
Perrhenatlösung.

15. Radiopharmazeutische Zusammensetzung zur nicht  
invasiven in vivo Darstellung von Organen, Rezeptoren  
und rezeptorhaltigem Gewebe und/oder von  
atherosklerotischen Plaques, dadurch gekennzeichnet,  
daß sie eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1  
bis 4 oder ein Konjugat gemäß einem der Ansprüche 9  
bis 11 sowie gegebenenfalls mit den in der Galenik  
üblichen Zusätzen enthält, wobei die Verbindung in  
einem Kit nach Anspruch 14 mit Technetium-99m oder Re

in Form einer Pertechneat- oder Perrhenatlösung  
zubereitet wird.

16. Verfahren zur radiodiagnostischen Untersuchung,  
5 gekennzeichnet dadurch, daß eine radiopharmazeutische  
Zusammensetzung nach Anspruch 15 in einer Menge von  
0,1 bis 30 mCi, bevorzugt von 0,5 bis 10 mCi pro 70  
kg Körpergewicht einem Patienten verabreicht und die  
10 vom Patienten abgegebene Strahlung aufgezeichnet  
wird.

15

20

25

30

35